

## บทที่ 5 วิจารณ์ผลการทดลอง

จากการศึกษาความสัมพันธ์ของระดับความเข้มข้นของยาในซีรัมและปฏิกิริยาต่อรังสีอัลตราไวโอเลตเอในผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงินรุนแรง 21 ราย ผลการศึกษาพบว่า ระดับความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือดมีค่าเท่ากับ  $176.15 \pm 15.62$  ng/ml พบว่ามีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Herfst และ de Wolff ในปี 1983 (19) , IH. Stevenson และคณะในปี 1980 (69) , David P. Goldstein และคณะในปี 1982 (33) , G. Wagner และคณะในปี 1979 (4) และ Hans Ehrsson และคณะในปี 1979 (15) และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ JL. Reymond และคณะ (148) ซึ่งให้ผู้ป่วยรับประทานยาของบริษัท 'Promedica' และให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารก่อนที่จะรับประทานยา เช่นเดียวกับการศึกษาครั้งนี้ พบว่าการศึกษากันนี้มีค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดสูงกว่าการศึกษาของ JL. Reymond และคณะ (148) ซึ่งมีค่าความเข้มข้นสูงสุดของยา 87.4 ng/ml

เมื่อเปรียบเทียบการศึกษากันนี้กับการศึกษาอื่นของ Van Hofwegen และ Winkelman ในปี 1978 (5) , Thune P ในปี 1978 (6) , Maurice และคณะ ในปี 1985 (7) ซึ่งให้ผู้ป่วยรับประทานยาที่มีอนุภาคขนาดเล็ก (micronized) และการศึกษาของ El Mofty ในปี 1994 (41) ซึ่งให้ผู้ป่วยรับประทานยาที่มีขนาดอนุภาคเล็กมาก (ultramicronized) และการศึกษาของ Stock และคณะในปี 1980 (8) , Langer และ Wolska และคณะในปี 1981 (10) Monbaliu และคณะในปี 1981 (11) , Nitsche และคณะในปี 1981 (12) , Honigsman และคณะในปี 1982 (9) และการศึกษาของ N. Bech-Thomsen และคณะในปี 1992 (17) พบว่ายาที่มีอนุภาคขนาดเล็ก (micronized) และขนาดอนุภาคเล็กมาก (ultramicronized) ดูดซึมได้ดีกว่ายาเม็ด และยาที่เป็นของเหลวดูดซึมได้ดีกว่ายาที่มีอนุภาคขนาดเล็ก (micronized) ยาที่มีอนุภาคขนาดเล็กมาก (ultramicronized) และยาเม็ด

การศึกษากันนี้มีผู้ป่วย 2 รายที่วัดระดับความเข้มข้นของยาในซีรัมหลังจากรับประทานยา 2 ชั่วโมงได้ต่ำกว่า 30 ng/ml และมีผู้ป่วย 4 รายซึ่งไม่สามารถวัดระดับยาได้หลังจากรับประทานยา 2 ชั่วโมง การศึกษาของ David P. Goldstein และคณะในปี 1982 (33) พบว่าผู้ป่วยซึ่งมีระดับความเข้มข้นของยาในเลือดต่ำกว่า 30 ng/ml จะไม่เกิดปฏิกิริยาตอบสนองที่ผิวหนัง การศึกษาของ G. Wagner และคณะในปี 1979 (4) และการศึกษาของ Maurice และคณะในปี 1985 (7) พบว่ามีผู้ป่วยบางรายที่ไม่สามารถวัดระดับความเข้มข้นของยาในเลือดได้เลยและผู้ป่วยบางรายมีระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดต่ำน้อยกว่า 70 ng/ml การศึกษาของ Bo Ljunggren และคณะในปี 1980 (14) พบว่าผู้ป่วยบางรายมีระดับสูงสุดของยาในเลือดน้อยกว่า 30 ng/ml ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษา

ในการศึกษาครั้งนี้ระดับความเข้มข้นของยาที่ดำในผู้ป่วยบางรายอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควรหรือไม่ได้ผล

ปัจจัยที่มีผลต่อระดับของยาในเลือดได้แก่ การรับประทานอาหาร การดูดซึมของยาในลำไส้ รูปแบบของยาที่รับประทาน และความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยแต่ละราย (interindividual variation)

การศึกษาของ Herfst และ de Wolff และคณะในปี 1982 (43) และ N. Bech-Thomsen และคณะในปี 1992 (17) พบว่าอาหารทำให้ยาดูดซึมได้ช้าลง

การศึกษาครั้งนี้เวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในซีรัม ( $T_{max}$ ) เท่ากับ 3.09 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา มีผู้ป่วยที่มีการดูดซึมของยาในลำไส้ได้ค่อนข้างช้า มีค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดหลังจากรับประทานยา 4 ชั่วโมง จำนวน 10 ราย

การศึกษาของ J.L. Reymond และคณะในปี 1988 (148) ซึ่งให้ผู้ป่วยรับประทานยาที่ผลิตจากบริษัท 'Promedica' เช่นเดียวกับการศึกษาครั้งนี้ มีค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดหลังจากรับประทานยา 2.14 ชั่วโมง เร็วกว่าการศึกษาครั้งนี้

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ G. Wagner และคณะในปี 1979 (4) , Hans Ehrsson และคณะในปี 1979 (15) , Bo Ljunggren และคณะในปี 1980 (14) , I.H. Stevenson และคณะในปี 1981 (69) , David P. Goldstein และคณะในปี 1982 (33) และ Herfst และ de Wolff และคณะในปี 1983 (19) และ Maurice และคณะในปี 1985 (7) พบว่ามีค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดหลังจากรับประทานยาเฉลี่ยประมาณ 2 ชั่วโมง ซึ่งเร็วกว่าการศึกษาครั้งนี้ ซึ่งสาเหตุที่ทำให้การศึกษานี้มีค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดช้ากว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ อาจมีสาเหตุจากการรับประทานอาหารและชนิดของอาหาร การแตกตัวของยาในลำไส้และความแตกต่างระหว่างตัวผู้ป่วยเอง

เมื่อเปรียบเทียบการศึกษานี้กับการศึกษาของ Maurice และคณะในปี 1985 (7) ซึ่งให้ผู้ป่วยรับประทานยาที่มีอนุภาคขนาดเล็ก (micronized) พบว่ามีค่าความเข้มข้นสูงสุดของยา 1 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา และการศึกษาของ El Mofly และคณะในปี 1994 (41) ซึ่งให้ผู้ป่วยรับประทานยาที่มีอนุภาคขนาดเล็กมาก (ultramicronized) มีค่าความเข้มข้นสูงสุด 0.75 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา และการศึกษาของ N. Bech-Thomsen และคณะในปี 1992 (17) ซึ่งให้ผู้ป่วยรับประทานยาที่เป็นของเหลว มีค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด 0.5 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา แสดงว่าการดูดซึมของยาในลำไส้ขึ้นกับรูปแบบและขนาดของอนุภาคของยาที่รับประทาน

การศึกษานี้พบว่าเวลาที่ระดับความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด ( $T_{max}$ ) มีความแปรผัน (variation) ค่อนข้างมาก และในการศึกษาอื่นๆ ก็พบว่ามีค่าความแปรผันค่อนข้างมากเช่นเดียวกัน การศึกษาของ Bo Ljunggren และคณะในปี 1980 (14) , I.H. Stevenson และคณะในปี 1981 (69) ,

David P. Goldstein และคณะในปี 1982 (33) , G. Wagner และคณะในปี 1983 (4) , Herfst และ de Wolff ในปี 1983 (19) และ JL. Reymond และคณะในปี 1988 (148) พบว่าเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือดมีความแปรผันมาก ในผู้ป่วยบางรายมีระยะเวลา 4-8 ชั่วโมง

เนื่องจากเวลาที่มีระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดมีความแปรผันมาก หลังจากรับประทานยา 2 ชั่วโมง ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถวัดระดับของยาในซีรัมได้หรือมีระดับของยาดำมาก ซึ่งจะทำให้ไม่ตอบสนองต่อการรักษา การศึกษาของ David P. Goldstein และคณะในปี 1982 (33) พบว่าผู้ป่วยบางรายมีระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดต่ำกว่า 30 ng/ml และไม่ตอบสนองต่อการรักษาและไม่มีปฏิกิริยาตอบสนองต่อรังสีอัลตราไวโอเลตเอ

การศึกษากครั้งนี้มีผู้ป่วย 4 รายที่ไม่สามารถวัดระดับยาได้หลังจากรับประทานยา 2 ชั่วโมง และมีผู้ป่วยที่มีระดับยาหลังจากรับประทานยา 2 ชั่วโมงต่ำกว่า 30 ng/ml จำนวน 2 ราย ซึ่งผู้ป่วย 6 รายนี้อาจมีปัญหาในการรักษาได้เนื่องจากระดับของยาในเลือดต่ำ ดังนั้นในผู้ป่วยเหล่านี้การเปลี่ยนเวลาที่ฉายรังสีให้ตรงกับเวลาที่ระดับยาสูงสุดในเลือดจะช่วยให้ตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่า

การศึกษาของ G. Wagner และคณะในปี 1979 (4) และ JL. Reymond และคณะในปี 1987 (148) พบว่าผู้ป่วยบางรายมีความเข้มข้นสูงสุดในเลือดค่อนข้างช้าและไม่ตอบสนองต่อการรักษา และเมื่อเปลี่ยนแปลงเวลาที่ฉายรังสีอัลตราไวโอเลตเอให้ตรงกับเวลาที่มีความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด พบว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาดีขึ้น การศึกษากครั้งนี้มีผู้ป่วยจำนวน 6 รายซึ่งไม่สามารถวัดระดับยาได้หรือมีระดับของยาดำกว่า 30 ng/ml หลังจากรับประทานยา และมีผู้ป่วย 10 รายซึ่งมีระดับยาสูงสุดในเลือดหลังจากรับประทานยา 4 ชั่วโมง ซึ่งการเปลี่ยนแปลงเวลาที่ฉายรังสีอัลตราไวโอเลตเอให้ตรงกับเวลาที่ระดับยาสูงสุดในเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจเป็นประโยชน์ทำให้ตอบสนองต่อการรักษาได้ดีขึ้น

การศึกษากครั้งนี้มีผู้ป่วย 11 รายที่สามารถคำนวณค่าครึ่งชีวิตของยาได้ ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตของยาเท่ากับ  $3.25 \pm 0.33$  ชั่วโมง การศึกษาก่อนหน้านี้ของ Hans Ehrsson และคณะในปี 1979 (15) , IH. Stevenson และคณะในปี 1981 (69) , David P. Goldstein และคณะในปี 1982 (33) และ Herfst และ de Wolff ในปี 1983 (19) พบว่าค่าครึ่งชีวิตมีค่าเฉลี่ย 1-2 ชั่วโมง แต่มีความแปรผันค่อนข้างมาก บางรายนานถึง 4.5 ชั่วโมง ในการศึกษาครั้งนี้มีค่าครึ่งชีวิตช้ากว่าที่ได้มีการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งสาเหตุอาจเกิดจากค่าเคลียร์เรนซ์ (clearance) ที่แตกต่างกันและอาจมีเรื่องของ genetic มาเกี่ยวข้อง

ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัดยา ( $K_e$ ) มีค่า  $0.25 \pm 0.04$  ชั่วโมง<sup>-1</sup> การศึกษาของ Hans Ehrsson และคณะในปี 1979 (15) มีค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัดยาเท่ากับ 0.61 ชั่วโมง<sup>-1</sup>

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ของระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดและปฏิกิริยาต่อรังสีอัลตราไวโอเลตเอ มีค่าความสัมพันธ์  $r$  เท่ากับ  $-0.44$  ( $p < 0.05$ ) และความสัมพันธ์ของค่า  $\log$  ของความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดและปฏิกิริยาต่อรังสีอัลตราไวโอเลตเอ มีค่าความสัมพันธ์  $r$  เท่ากับ  $-0.43$  ( $p < 0.05$ ) มีผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาที่ผิวหนังช้ากว่าเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือดจำนวน 12 ราย และปฏิกิริยาที่ผิวหนังช้ากว่าเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือดเฉลี่ย  $0.5 \pm 0.16$  ชั่วโมง การศึกษาของ David P. Goldstein และคณะในปี 1982 (33) พบว่าปฏิกิริยาที่ผิวหนังช้ากว่าเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือดเท่ากับ 0-1 ชั่วโมง

การศึกษาคั้งนี้มีผู้ป่วยจำนวน 9 ราย ที่มีค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดหลังจากรับประทานยา 4 ชั่วโมง แต่ไม่ได้วัดค่า minimal phototoxic dose (MPD) ที่ 3.5 และ 4 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา ซึ่งในผู้ป่วย 9 รายนี้ถ้าวัดค่า minimal phototoxic dose ต่อไปถึง 4 หรือ 5 ชั่วโมงการศึกษาคั้งนี้น่าจะได้ค่าความสัมพันธ์ของปฏิกิริยาที่ผิวหนังและความเข้มข้นของยาในเลือดสูงกว่านี้ การศึกษาของ Herfst และ de Wolff ในปี 1983 (19) พบว่ามีค่าความสัมพันธ์  $r$  เท่ากับ  $-0.83$  และการศึกษาของ Bo Ljunggren และคณะในปี 1981 (73) มีค่าความสัมพันธ์  $r$  ในผู้ป่วยคนเดียวกันเท่ากับ  $-0.92$

การศึกษาของ David P. Goldstein และคณะในปี 1982 (33) พบว่าผู้ป่วยบางรายซึ่งมีการดูดซึมของยาในลำไส้ช้า ปฏิกิริยาตอบสนองของผิวหนังต่อรังสีอัลตราไวโอเลตเออาจเร็วกว่าเวลาที่ระดับยาสูงสุดในเลือดได้

การศึกษาคั้งนี้นอกจากความเข้มข้นของยาในเลือดซึ่งจะมีผลต่อค่า minimal phototoxic dose แล้ว ปัจจัยอื่นซึ่งอาจมีผลต่อค่า minimal phototoxic dose คือ skin type ผลการศึกษาคั้งนี้ skin type และ minimal phototoxic dose มีความสัมพันธ์กัน มีค่าความสัมพันธ์  $r$  เท่ากับ  $0.74$  การศึกษาของ Herfst และ de Wolff ในปี 1983 (19) พบว่า skin type และ minimal phototoxic dose ไม่มีความสัมพันธ์กัน และการศึกษาของ David P. Goldstein และคณะในปี 1982 (33) พบว่า skin type มีผลต่อค่า  $K$  ซึ่งสัมพันธ์กับค่า  $\log$  ของ minimal phototoxic dose และค่า  $\log$  ของความเข้มข้นของยาในเลือด